



15C 6 Priority
CASE 47-19658/A Papers

CASE 47-19658/A

CERTIFICATE OF MAILING

I hereby certify that this paper (along with any paper referred to as being attached or enclosed) is being deposited with the United States Postal Service on the date shown below with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to the: Commissioner of Patents and Trademarks, Washington, D.C. 20231.

DORA lynch
Type or Print Name

Type or Print Name

Dora Lynch
Signature

Signature

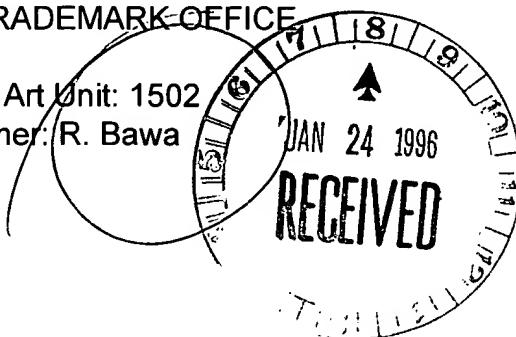
1-11-96

Date _____

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF
BRUGGER et al.
SERIAL NO: 08/288,415
FILED: AUGUST 9, 1994
FOR: AN AEROSOL CONTAINER AND A
METHOD FOR STORAGE AND
ADMINISTRATION OF A PRE-DETERMINED
AMOUNT OF A PHARMACEUTICALLY ACTIVE
AEROSOL

Group Art Unit: 1502
Examiner: R. Bawa



Commissioner of Patents and Trademarks
Washington, D.C. 20231

CLAIM OF PRIORITY UNDER 35 U.S.C. § 119

Sir:

Applicant in the above-identified application hereby claims priority under the International Convention of Germany application No. 93 810 614.3, filed on August 27, 1993. This application is acknowledged in the Declaration of the instant case.

A certified copy of said application is

[X] submitted herewith.

of record in the parent application, S.N. _____ filed on _____

CIBA-GEIGY Corporation
Patent Department
520 White Plains Road
P.O. Box 2005
Tarrytown, NY 10591-9005
(908) 277-4832

Respectfully submitted,


Marla J. Mathias
Attorney for Applicants
Req. No. 32,663



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung-Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

93810614.3

**CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT**

Der Präsident des Europäischen Patentamts:
im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

P. J. MASSAAR

Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation



Anmeldung Nr.: 93810614.3
Application no.: 93810614.3
Demande n°:

Anmeldetag:
Date of filing:
Date de dépôt: 27/08/93

Anmelder:
Applicant(s):
Demandeur(s):
CIBA-GEIGY AG
CH-4002 Basel
SWITZERLAND

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention: Aerosolbehälter mit FCK-freiem Treibgas und Dosierventil und seine Verwendung

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat:	Tag:	Aktenzeichen:
State:	Date:	File no.
Pays:	Date:	Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:
International Patent classification:
Classification internationale des brevets:

B65D83/14

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten:
Contracting states designated at date of filing: AT/BE/CH/DE/DK/ES/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE
Etats contractants désignés lors du dépôt:

Bemerkungen:
Remarks:
Remarques: Die ursprüngliche Bezeichnung der Anmeldung lautet :
"Aerosolbehälter und Verwendung eines Aerosolbehälters."

47-19658/P1

Europa

Aerosolbehälter und Verwendung eines Aerosolbehälters

Die Erfindung betrifft einen Aerosolbehälter und die Verwendung eines Aerosolbehälters gemäss dem Oberbegriff des jeweiligen unabhängigen Patentanspruchs.

Aerosole sind heutzutage eine gängige Darreichungsform für pharmazeutisch wirksame Substanzen. Viele Aerosole sind dabei in vorgegebenen (dosierten) Mengen zu verabreichen. Bestimmte pharmazeutisch wirksame Substanzen werden aus verschiedenen Gründen (z.B. Stabilität) als Suspension bereitgestellt, d.h. im Aerosolbehälter liegt die pharmazeutisch wirksame Substanz in der Regel unter Druck in Form von kleinen Feststoffpartikeln in einer Flüssigkeit vor, wobei die Flüssigkeit dabei zumindest auch ein Treibgas umfasst. Diese Art der Formulierung von pharmazeutisch wirksamen Substanzen hat sich für viele Substanzen, insbesondere auch für Corticosteroide, bewährt.

Zur Darreichung einer vorgegebenen Menge der pharmazeutisch wirksamen Substanz sind gängige Aerosolbehälter mit einem Dosierventil mit einer Dosierkammer versehen. In einer ersten Stellung des Ventils steht dabei die Dosierkammer in Verbindung mit dem Innenraum des Behälters, sie ist in dieser Stellung mit der vorgegebenen Menge der Suspension befüllt. In einer zweiten Stellung des Dosierventils wird die in der Dosierkammer befindliche Menge dann in Form eines Aerosols freigegeben, da sich das Flüssigkeits-Feststoff-Gemisch entspannen kann. Auf diese Weise kann dem Benutzer das Aerosol z.B. oral oder nasal verabreicht werden.

Bisher werden die weithin bekannten Fluor-Chlor-Kohlenwasserstoffe als Treibgase eingesetzt. Diese chlorierten Treibgase sind inzwischen als schädlich bekannt, da sie die Ozonschicht abbauen. Daher sollen und müssen diese Treibgase abgeschafft bzw. durch andere für die Ozonschicht unschädliche Treibgase ersetzt werden. In einigen Ländern werden sogar in kürzester Zeit diese Treibgase, die chlorierte Kohlenwasserstoffe enthalten, gesetzlich verboten sein.

Als Alternative bieten sich daher sogenannte alternative Treibgase an, da diese nämlich die Ozonschicht nicht schädigen (Ozone-Depleting-Potential = 0). Allerdings kommt es

bei der Aufbewahrung von vielen pharmazeutischen Substanzen in Form einer Suspension dann im Behälter zu Ablagerungen an der Behälterinnenwand, die bei chlorierten Kohlenwasserstoffen nicht oder nur in sehr geringem Masse aufgetreten sind. Die Folge solcher Ablagerungen an der Behälterinnenwand kann sein, dass in der Dosierkammer entweder nicht die gewünschte Menge an pharmazeutischer Wirksubstanz vorhanden ist, die dem Benutzer verabreicht werden soll. Als weitere Folge kann die gesamte in dem Behälter aufbewahrte pharmazeutisch wirksame Substanz nicht verabreicht werden, da ein recht erheblicher Teil der gesamten in den Behälter eingefüllten pharmazeutisch wirksamen Substanz an der Behälterinnenwand angelagert bleibt (an ihr haftet).

Aufgabe der Erfindung ist es daher, einen Behälter zu schaffen, in welchem die pharmazeutisch wirksame Substanz in der bereits bewährten Formulierung bereitgestellt werden kann und bei welchem es gleichzeitig möglich ist alternative, die Ozonschicht nicht schädigende, Treibgase verwenden zu können, ohne dass es dabei zu signifikanten Ablagerungen der pharmazeutisch wirksamen Substanz an der Behälterinnenwand kommt. Insbesondere soll dies möglich sein für antiasthmatisch wirksame pharmazeutische Substanzen und ganz speziell für die Klasse der Corticosteroide, allerdings sollen auch andere Klassen von pharmazeutischen Substanzen in solchen Behältern aufbewahrt werden können, ohne dass es zu signifikanten Wirksubstanzablagerungen an der Behälterinnenwand kommt.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch einen Behälter gelöst, bei welchem die Innenwand des Behälters mit einem Kunststoffbelag beschichtet ist und das Treibgas ein Treibgas frei von Fluor-Chlor-Kohlenwasserstoffen, vorzugsweise ein nur Fluor-Kohlenwasserstoffe und gegebenenfalls noch Cosolventien und/oder Tenside umfassendes Treibgas ist. Dadurch wird erreicht, dass zum einen keine oder keine signifikanten Wirksubstanzablagerungen an der Behälterinnenwand auftreten und zum anderen die Ozonschicht nicht geschädigt bzw. abgebaut wird. Als besonders vorteilhafte Materialien für den Kunststoffbelag können beispielsweise Polytetrafluorethylen, weithin als Teflon bekannt, oder auch Perfluorethylenpropylen eingesetzt werden.

Bei speziellen Ausführungsbeispielen von solchen Behältern kann die Wandstärke der Behälterwand im Bereich von etwa 0.1 mm bis etwa 2mm und speziell etwa 0.4 mm betragen (je nach verwendetem Material), und die Dicke des Kunststoffbelags kann im Bereich von etwa 1 nm bis etwa 1 mm liegen, insbesondere kann sie einige 10 nm betragen. Die genannten Wandstärken sind für Aerosolbehälter gängig, sodass die

erfindungsgemässen Aerosolbehälter sich rein äusserlich und insbesondere im Hinblick auf die äusseren Abmessungen von den bereits gängigen Behältern nicht unterscheiden und daher auch dann, wenn sie zur Darreichung des Aerosols beispielsweise in einen Applikator für gängige Aerosolbehälter eingesetzt werden müssen, problemlos verwendbar sind.

Das Volumen des Innenraums des Behälters von solchen Aerosolen liegt im Bereich von etwa 1 ml bis etwa 100 ml und das Volumen der Dosierkammer im Bereich von etwa 5 µl bis etwa 400 µl. Diese Volumina sind beispielsweise für Corticosteroide als pharmazeutisch wirksame Substanz gebräuchlich, z.B. für das Corticosteroid mit der chemischen Bezeichnung "9α-chlor-6α-fluor-111β,17α-dihydroxy-16α-methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbomethoxy-17-propionat", aber auch für andere pharmazeutisch und insbesondere antiasthmatisch wirksame Substanzen wie zum Beispiel für Formoterol, welches in Form seines Salzes Formoterol fumarat vorliegen kann, dessen Bezeichnung nach der IUPAC-Nomenklatur "(±)2'-Hydroxy-5'-[(RS)-1-hydroxy-2-[[(RS)-p -methoxy-α-methylphenethyl]-amino]ethyl]formanilid · fumarat · dihydrat" lautet, oder auch für Gemische aus Formoterol und dem genannten Corticosteroid.

Im folgenden wird die Erfindung anhand der Zeichnung näher erläutert. Die einzige Zeichnungsfigur zeigt in schematischer Schnittdarstellung ein Ausführungsbeispiel eines erfindungsgemässen Aerosolbehälters. Der Aerosolbehälter ist dabei in seiner Gebrauchsposition dargestellt.

Der Aerosolbehälter ist generell bezeichnet mit dem Bezugszeichen 1. Die Innenwand des Behälters 1 ist mit einem Kunststoffbelag 3 beschichtet, auf dessen Bedeutung weiter unten noch detaillierter eingegangen wird. Auf dem Aerosolbehälter 1 sitzt ein Dosierventil 2 auf. Es umfasst ein Ventilröhrchen (Stem) 21, welches in einem Ventilgehäuse 25 geführt ist und gegen die Kraft einer Feder F im Ventilgehäuse 25 verschiebbar ist. In der Wand des Ventilgehäuses 25 sind einzelne Schlitze 26 vorgesehen, die den Innenraum 10 des Behälters 1 mit dem Innenraum 27 des Ventilgehäuses 25 kommunizierend verbinden. Ferner umfasst das Dosierventil 2 eine Dosierkammer 20, die durch die Schlitze 26 in der Wand des Ventilgehäuses 25 mit Hilfe des Ventilröhrchens (Stem) 21 in noch zu erläuternder Weise befüllt wird. Der Innenraum 27 des Ventilgehäuses 25 ist gegen die Dosierkammer 20 mittels einer Dichtung 250 abgedichtet; die Dosierkammer 20 wiederum ist nach aussen hin mit Hilfe einer Dichtung 251 abgedichtet. Schliesslich ist der gesamte Innenraum 10 des Behälters noch mittels einer im

Dosierventil 2 vorgesehenen Dichtung 28 nach aussen hin abgedichtet.

Der Stem 21 des Dosierventils 2 weist zwei Kanäle 29 und 22 auf. Der Kanal 29 weist an seinem "inneren" Ende eine Querbohrung 24 auf, die in der dargestellten ersten Stellung des Stems 21 in den Innenraum 27 des Ventilgehäuses 25 mündet und somit den Innenraum 27 des Ventilgehäuses und damit den Innenraum 10 des Behälters mit der Dosierkammer 20 verbindet. Das Volumen der Dosierkammer 20 legt die gewünschte zu verabreichende Menge des Aerosols fest. Wie sie befüllt wird, wird später noch erläutert. In dieser ersten Stellung des Stems 21 kann jedenfalls aus der Dosierkammer 20 nach aussen hin kein Aerosol entweichen, da die Dosierkammer 20 nach aussen hin mittels der Dichtung 251 abgedichtet ist.

In der zweiten Stellung des Ventilröhrchens (Stem) 21 ist die Feder F zusammengedrückt und der Stem 21 ist so weit in den Innenraum 27 des Ventilgehäuses 25 eingetaucht, dass eine Verbindung vom Innenraum 27 des Ventilgehäuses 25 bzw. vom Innenraum 10 des Behälters 1 über den Kanal 29 nicht gegeben ist. In dieser zweiten Stellung des Stems 21 existiert aber über eine Querbohrung 23 am "inneren" Ende des Kanals 22 eine Verbindung von der Dosierkammer 20 nach aussen zum Benutzer. Die in der Dosierkammer 20 befindliche Menge an Aerosol kann sich durch diese Querbohrung 23 und den Kanal 22 hindurch entspannen und so entweder direkt oder mittels eines speziellen Applikationsgeräts dem Benutzer verabreicht werden.

Wenn nun nach der Applikation das Ventilröhrchen (Stem) 21 wieder losgelassen wird, gelangt die Querbohrung 23 nachfolgend in den Bereich der Dichtung 251, die Dosierkammer 20 ist nach aussen hin wieder abgedichtet. Der Stem 21 ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht wieder in seiner ersten Endstellung, jedoch steht die Querbohrung 24 schon in Verbindung mit dem Innenraum 10 des Behälters 1, sodass aufgrund der Druckdifferenz (Überdruck im Behälterinnenraum, entleerte Dosierkammer) sofort Suspension aus dem Innenraum 10 des Behälters in die Dosierkammer 20 strömt und diese befüllt. Die Dosierkammer 20 wird also beim Loslassen bzw. Zurückstellen des Stems 21 sofort wieder befüllt und somit kann anschliessend sofort die nächste Applikation erfolgen.

Wie bereits einleitend erwähnt, werden viele pharmazeutisch wirksame Substanzen aus verschiedenen Gründen (z.B. Stabilität) im Behälter unter Druck als Suspension bereitgestellt, also in Form einer Flüssigkeit, in welcher die Wirksubstanz in Form von

Feststoffpartikeln enthalten ist. In der Flüssigkeit ist zumindest auch ein Treibgas enthalten, sodass sich die in der Dosierkammer 20 befindliche dosierte Menge in der zweiten Stellung des Stems 21 entspannen kann und so dem Benutzer direkt oder mittels eines speziellen Applikationsgeräts verabreicht werden kann, wie dies bereits oben erläutert ist.

Da das Treibgas Fluorkohlenwasserstoffe (vorzugsweise z.B. Tetrafluorethan oder Heptafluorpropan) umfasst und somit unschädlich für die Ozonschicht ist, ist die Innenwand des Behälters 1 mit einem Kunststoffbelag 3 beschichtet. Dieser Kunststoffbelag 3 ist vorzugsweise aus Polytetrafluorethylen, weithin auch unter dem Namen Teflon bekannt, oder aus Perfluorethylenpropylen oder die Schicht ist auf einer Basis des jeweiligen Kunststoffs hergestellt und aufgebracht. Bei der Verwendung dieser Materialien werden signifikante Ablagerungen der Wirksubstanz an der Innenwand des Behälters 1 vermieden. Ebenso werden Korrosions- und Elektrolyseeffekte zwischen Behälterwand und Flüssigkeit bzw. Suspension vermieden.

Zur Beschichtung der Innenwand des Behälters 1 mit dem Kunststoffbelag 3 können die unterschiedlichsten Verfahren zum Einsatz kommen. Beispielsweise können als Beschichtungsverfahren eine Plasmabeschichtung, Imprägnier-/Spritzverfahren, Hartanodisieren mit PTFE-Einlagerung, Chemical Vapour Deposition (CVD), Physical Vapour Deposition (PVD) und andere zu diesem Zweck gängige Verfahren zum Einsatz kommen. Besonders bevorzugt wird die Plasmabeschichtung eingesetzt.

Die Behälterwand kann beispielsweise aus Aluminium hergestellt sein. Ihre Wandstärke liegt beispielsweise im Bereich von etwa 0.1 mm bis etwa 2mm und beträgt vorzugsweise etwa 0.4 mm. Die Dicke des Kunststoffbelags liegt im Bereich von etwa 1 nm bis etwa 1 mm und beträgt vorzugsweise etwa einige 10 nm bis einige 10 µm. Diese Wandstärken sind typisch für Behälter, deren gesamtes Behältervolumen im Bereich von 1 ml bis etwa 100 ml liegt und vorzugsweise etwa 5 ml bis etwa 20 ml beträgt. Das Dosievolumen, also das Volumen der Dosierkammer 20, liegt dabei beispielsweise im Bereich von etwa 5 µl bis etwa 400 µl und beträgt vorzugsweise etwa 25 µl bis etwa 200 µl.

Die zu verabreichende Wirksubstanz kann beispielsweise ein antiasthmatisch wirksamer Stoff bzw. Stoffgemisch sein, insbesondere ein Stoff bzw. Stoffgemisch aus der Klasse der Corticosteroide bzw. der entzündungshemmenden Steroide. Speziell kann es sich bei dem Corticosteroid um das Corticosteroid mit der chemischen Bezeichnung

"9 α -chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbomethoxy-17-propionat" handeln. Ebensogut ist aber auch die Verabreichung von anderen pharmazeutisch und insbesondere antiasthmatisch wirksamen Substanzen denkbar wie β -Sympathomimetica, LTD₄-Antagonisten, Parasympatholytica, Cromoglycinsäure oder von anderen Wirksubstanzen, die via Lunge, Nase oder Rachen verabreicht werden, wie dies bei einigen Proteinen der Fall ist. Des weiteren ist es beispielsweise auch denkbar, Formoterol z.B. in Form seines Salzes Formoterol fumarat, dessen Bezeichnung nach der IUPAC-Nomenklatur "(\pm)2'-Hydroxy-5'-[(RS) -1-hydroxy-2-[(RS)-p-methoxy- α -methylphenethyl]-amino]ethyl]formanilid · fumarat · dihydrat" lautet, auf diese Weise aufzubewahren und zu verabreichen oder ein Gemisch aus Formoterol und dem genannten Corticosteroid.

Patentansprüche

1. Aerosolbehälter für pharmazeutisch wirksame in vorgegebenen Mengen zu verabreichenden Aerosolen, die in Form einer Suspension in dem Behälter bereitgestellt werden, wobei die Suspension ausser einer pharmazeutisch wirksamen Substanz zumindest noch ein Treibgas umfasst, mit einem Dosierventil, welches eine Dosierkammer und ein Ventilröhrchen aufweist, wobei die Dosierkammer in einer ersten Stellung des Ventilröhrchens mit dem Innenraum des Behälters in Verbindung steht und mit einer vorgegebenen Menge des Aerosols befüllt ist und in einer zweiten Stellung des Ventilröhrchens die in der Dosierkammer befindliche Menge des Aerosols freigibt, dadurch gekennzeichnet, dass das Treibgas ein alternatives Treibgas frei von Fluor-Chlor-Kohlenwasserstoffen, vorzugsweise ein nur Fluor-Kohlenwasserstoffe und gegebenenfalls noch Cosolventien und/oder Tenside umfassendes Treibgas, ist und die Innenwand des Behälters mit einem Kunststoffbelag beschichtet ist.
2. Aerosolbehälter nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der auf der Innenwand des Behälters befindliche Kunststoffbelag aus Polytetrafluorethylen oder Perfluorethylenpropylen ist.
3. Aerosolbehälter nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Wandstärke der Behälterwand im Bereich von etwa 0.1 mm bis etwa 2 mm liegt und insbesondere etwa 0.4 mm beträgt und die Dicke des Kunststoffbelags im Bereich von etwa 1 nm bis etwa 1 mm liegt und insbesondere einige 10 nm beträgt.
4. Aerosolbehälter nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Volumen des Innenraums des Behälters im Bereich von etwa 1 ml bis etwa 100 ml liegt und das Volumen der Dosierkammer etwa 5 µl bis etwa 400 µl beträgt.
5. Verwendung eines Aerosolbehälters nach einem der vorangehenden Ansprüche zum Aufbewahren und Verabreichen einer vorgegebenen Menge von pharmazeutisch wirksamen Aerosolen in Form einer Suspension, wobei die Suspension ausser einer pharmazeutisch wirksamen Substanz zumindest noch ein alternatives Treibgas umfasst, welches frei von Fluor-Chlor-Kohlenwasserstoffen ist, vorzugsweise ein nur Fluor-Kohlenwasserstoffe und gegebenenfalls noch Cosolventien und/oder Tenside umfassendes Treibgas.

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die in der Suspension enthaltene pharmazeutisch wirksame Substanz ein antiasthmatisch wirkender Stoff oder Stoffgemisch ist.

7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die in der Suspension enthaltene pharmazeutisch wirksame Substanz Formoterol oder ein Corticosteroid ist, insbesondere 9 α -chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbomethoxy-17-propionat, oder ein Gemisch aus Formoterol und diesem Corticosteroid.

47-19658/P1

Europa

Aerosolbehälter und Verwendung eines Aerosolbehälters

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft einen Aerosolbehälter für pharmazeutisch wirksame in vorgegebenen Mengen zu verabreichende Aerosole, die in Form einer Suspension in dem Behälter bereitgestellt werden, wobei die Suspension ausser einer pharmazeutisch wirksamen Substanz zumindest noch ein Treibgas umfasst. Der Aerosolbehälter umfasst ein Dosierventil, welches eine Dosierkammer und ein Ventilröhrchen aufweist. In einer ersten Stellung des Ventilröhrchens steht die Dosierkammer mit dem Innenraum des Behälters in Verbindung und ist mit einer vorgegebenen Menge des Aerosols befüllt. In einer zweiten Stellung des Ventilröhrchens gibt sie die in der Dosierkammer befindliche Menge des Aerosols frei. Das Treibgas ist ein alternatives Treibgas frei von Fluor-Chlor-Kohlenwasserstoffen, vorzugsweise ein nur Fluor-Kohlenwasserstoffe umfassendes Treibgas, und die Innenwand des Behälters ist mit einem Kunststoffbelag beschichtet.

(Fig.)

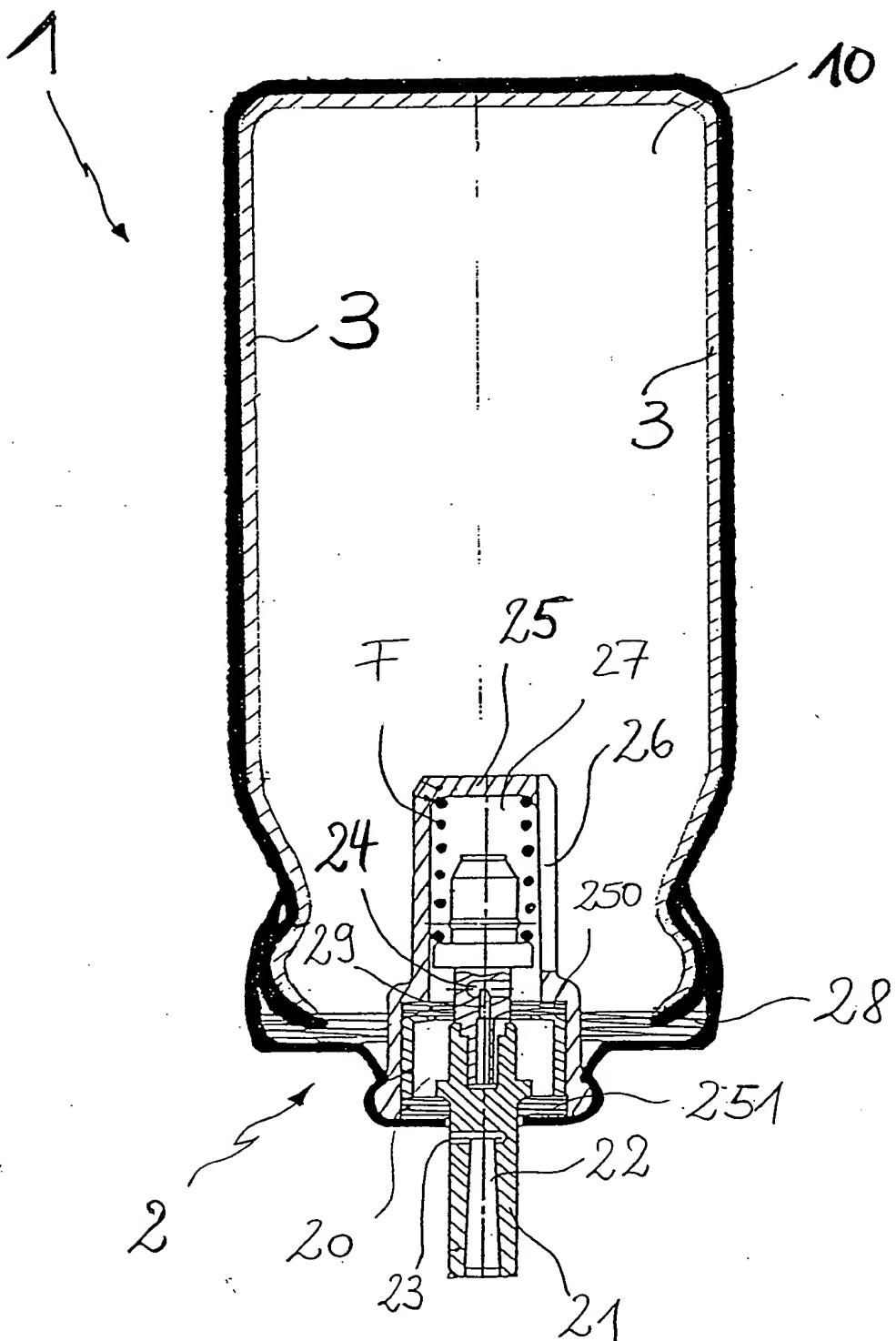


Fig.